

Struktur - und Oberflächenkompatibilität von Werkstoffen

Erich Wintermantel

Lehrstuhl für Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen,
ETH Zürich, Wagistr. 23, CH-8952 Schlieren

Einleitung

Monophasische Werkstoffe, die dafür entwickelt werden, im menschlichen Körper eine Funktion zu erfüllen, sind selten. Häufiger sind jene Werkstoffe, die bereits in einer industriellen Applikation zu finden sind und die, nach Bestätigung einer Nicht-Toxizität und -Mutagenität, eine Bauteilentwicklung für die Anwendung im Körper zulassen. In ebenso seltenen Fällen erfolgt eine Modifikation eines bereits in anderen als dem medizintechnischen Markt vorhandenen monophasischen Werkstoffs, z. B. durch Weglassen von nicht biokompatiblen Weichmachern eines Polymers oder von Legierungsbestandteilen eines metallischen Werkstoffs. Die Begründung für die Seltenheit dieser Fälle liegt im hohen Entwicklungsaufwand und der Nichtvorhersagbarkeit des Erfolges einer Werkstoff-Neuentwicklung, ebenso im potentiell hohen Haftungsrisiko nach Versagen eines Implantats. Zahlreiche Industriefirmen nehmen, obwohl sie apparativ und personell dazu in der Lage wären, derzeit Abstand von Werkstoffneusynthesen und grundlagenforschungsorientierte Förderinstitutionen erwarten, unter finanziellem Druck stehend, die Einreichung von Projekten geringen Risikos bei der Entwicklung biokompatibler Werkstoffe. Es ist nicht die Zeit neu entwickelter Werkstoffe für die Anwendung im Körper, es ist jedoch eine Ära der sanften Optimierung bestehender Werkstoffe zu erkennen. Zu diesen Optimierungen zählen bioaktivierende und andere Beschichtungen ebenso wie die Strukturänderung durch definierte Porositäten. Unter Verschiebung der Wertskala können auch diese Werkstoffe als neu bezeichnet werden, falls sie ein neues Behandlungsmodul in einem bestehenden Therapieschema ermöglichen oder völlig neue Therapien in Aussicht stellen.

Besondere Beachtung verdient die in jüngster Zeit intensiver werdende Zusammenarbeit von Nachbardisziplinen, deren Vertreter neben der Notwendigkeit der Inter- oder Mehrdisziplinarität auch die enger werdenden finanziellen Forschungsrahmenbedingungen erkennen.

Von der Makro- zur Mikro- und Nanostrukturkompatibilität

Wie in (1, 2) beschrieben, wird unter Strukturkompatibilität die optimale Krafteinleitung durch das Implantat in die Empfängerstruktur verstanden, mithin ein Kennzeichen lasttragender verträglicher Implantate. Der Anisotropie ist dabei besondere Beachtung zu schenken, da bei hoher Übereinstimmung des Anisotropiegrades zwischen Implantat- und Empfängerstruktur von einer optimalen Strukturverträglichkeit ausgegangen werden kann.

Neuere Aspekte beziehen auch die kleinsten transplantierten Strukturen ein, bei denen Kräfte nicht im Vordergrund der Werkstoff- und Bauteilentwicklung standen, sondern eher eine chemisch-biochemische Wechselwirkung zwischen Werkstoff und biologischem System. Dies betrifft beispielsweise Trägerwerkstoffe, mit denen eine kritische Zellmasse in ihrem Metabolismus und/oder ihrer Proliferationsrate beeinflusst werden soll mit dem Fernziel des Organersatzes durch Histoide und Organoide. Noch immer bestehen z. B. Zellkulturschalen weitgehend aus nicht strukturierten, lediglich chemisch oder physikalisch modifizierten, Oberflächen und die Literatur, in der Erkenntnisse über die Beeinflussung von Syntheseleistung und Replikation von Zellen durch Strukturen nachzulesen sind, ist sehr überschaubar.

Ein Handlungskonzept in der Entwicklung von differenziert, durch Struktur und Oberflächencharakteristik, wirkenden biokompatiblen Werkstoffen für Zelltransplantationen nimmt daher Verfahren der Ultrastrukturierung zu Hilfe, z. B. lithographische Verfahren und andere Mikro- und Nanosystemtechniken, um Strukturveränderungen der Werkstoffe im Bereich der Grösse von Zellen oder Zellwandabschnitten zu erreichen. Man erhofft sich davon eine erheblich gezieltere Beeinflussung von Zellmetabolismus und Replikationsverhalten als dies ohne Zuhilfenahme dieser Techniken zu erzielen wäre. Die Umsetzung solcher Konzepte kann sinnvoll nur in einer gemeinsamen

Entwicklungsarbeit von wenigsten drei Disziplinen erreicht werden:

- der *biologischen Disziplinen*, darunter die Zellbiologie und die Medizin,
- der *Werkstoffprozesstechniken*, sowie
- der *Oberflächentechniken*.

In allen drei Teilbereichen sind Fertigungs- und analytische Aspekte integriert.

Unter strikter Nutzung solcher mehrdisziplinärer Vernetzungen sind folgende hauptsächlich durch Strukturverträglichkeit bedingte Entwicklungen zu erwarten:

-*Trägerwerkstoffe und -elemente für die optimale Zellzüchtung im Labormassstab.* Gängige Typen von Zellkulturschalen und -behältnissen könnten durch geeignete Fertigungsprozesse so strukturiert werden, dass, abgestimmt auf bevorzugte Zelltypen, eine differenzierte Einflussnahme auf Proliferation oder Metabolismus möglich wird. Schliesslich könnten topografisch genau festgelegte Entnahmestellen für Medien integriert werden, die eine "Lokaldiagnose" zulassen würden. Kombiniert mit zuführenden Mikrokanälen und geeigneten Regelungseinheiten könnte differenzierter als derzeit auf Zellfunktionen Einfluss genommen werden. Damit möglichst zahlreiche Forschergruppen mit den neuen Elementen arbeiten, sollte dem Aspekt der wirtschaftlichen Fertigung sehr früh Beachtung geschenkt werden und die Herstellprozesse sollten eine net-shape-Fertigung zulassen.

-*Zellträger für die Zelltransplantation* Hier ist zu entscheiden, wann man Angiogenese zulassen oder fördern will. Unentschieden ist die Frage, ob Zellen, beispielsweise zur Unterstützung von beeinträchtigten Organfunktionen, mit einem vorbestehenden Gefässstiel und über einen mikrovaskulären Anschluss der Blutversorgung des Empfängerorganismus zugeführt werden sollen oder ob man in situ und postoperativ eine möglichst intensive und differenzierte Angiogenese zum schnellen Anschluss der Transplantate anstreben soll. Im ersten Fall müssen Blutgefässe zunächst gezüchtet werden und die zu transplantierenden Zellen möglichst nahe an deren Endstrombahnen herangeführt werden, um anschliessend als vaskularisiertes Zellsystem transplantiert zu werden. Dies bedeutet erheblichen technischen, auch mikrochirurgischen, Aufwand. Im zweiten Fall wird auf die lokale Blutversorgung im Empfängerorganismus nur soweit Rücksicht genommen, dass ein möglichst gut durchblutetes Gewebe, z. B. Muskelgewebe oder Mesenterium gewählt wird und durch einen die differenzierte

Blutgefässneubildung anregenden Trägerwerkstoff lokal und schnell neue Blutgefässe aussprossen und Anschluss an die mit dem Trägerwerkstoff übertragenen Zellen findet. Dieser zweite Weg reduziert den apparativen und personellen Aufwand für jede einzelne Transplantation, erhebt jedoch an die Entwicklung eines optimalen Werkstoffs höhere und komplexere Ansprüche, da neben der Sicherstellung des Überlebens der Zellen in der vorvaskularisierten Phase auch noch die differenzierte Angiogenese erreicht werden muss.

-*Neue Biosensoren mit Permanentfunktion.* Abgeleitet von Zellträgern, die eine lokale, benigne und differenzierte Blutgefässneubildung im Empfängerorganismus bewirken, sind mit Kathetersystemen gekoppelte Konnektoren in Vorbereitung, an die Blutgefässe anwachsen, jedoch ohne trennende Bindegewebsmembran, die sich üblicherweise um bekannte implantierte Biosensoren bilden. Der Nachteil bekannter Systeme liegt in einer zeitabhängig auftretenden Funktionminderung bis zum -verlust, falls Bindegewebe eine so dicke Membran um das Implantat gebildet hat, dass eine transmembranöse Signalübertragung nicht mehr möglich ist.

-*Die Erzeugung reproduzierbarer lokotypischer Vaskularisationsmuster in vivo.* Mit angiopolaren Zellträgern, die frei von Zellen implantiert werden, liessen sich Gefässmuster erzeugen, die in der Radiotherapie zum Studium der Regression von benignen (nicht metastasierenden) Gefässtumoren als Modell Bedeutung erlangen können. Damit könnte ein Beitrag an die Optimierung von Bestrahlungsparametern geleistet werden. Ebenso ergäbe sich ein der Optimierung der Radiotherapie dienendes Studienmodell falls mit einem angiopolaren Zellträger Tumorzellen transplantiert würden und sich in der Umgebung einer hypervaskularisierten Zone, die durch den Zellträger angeregt wurde, eine Tumormasse bildet.

Alle vier genannten Beispiele von zukünftigen Neuentwicklungen aus biokompatiblen Werkstoffen tragen das Kennzeichen der Mikro- und Nano-Strukturkompatibilität. Sie zu erzielen ist nur vorstellbar durch enge und kooperative Forschungsarbeit der eingangs genannten drei Forschungsdisziplinen. Diese arbeiten am besten und effizientesten zunächst im Sinne von virtuellen Organisationen zusammen, also ohne formale Neugruppierung, wohl aber nach aussen sichtbar in Projekten. Eine, auch

formale Schwerpunktbildung würde dann die Zusammenarbeit konzentrieren, wenn weitere abgeleitete Entwicklungsziele erkennbar würden.

Oberflächenkompatibilität als integrierter Teil der Strukturkompatibilität

Jede zu transplantierende Struktur muss eine chirurgischen Anforderungen genügende mechanische Festigkeit aufweisen. Dies trifft auch für Injektionen, in einem Faden (3, 4, 5) oder als solitäre Partikel zu. Scherkräfte durch das Transportfluid sind von den zu transplantierenden Zellen zu ertragen und komplexe Spannungszustände in einem Fadenimplantat ebenfalls. Daher wird eine zwar unter Laborbedingungen sehr erfolgreiche Beschichtung oder modifizierte Oberfläche versagen können, wenn die Haftung dieser Schicht unter Implantationsbedingungen nicht berücksichtigt wurde.

Um eine durchgehende Entwicklungskette, die beim Patienten endet, sicherzustellen, müssen Rahmenbedingungen der späteren klinischen Applikation unbedingt in die Forschung Eingang finden. Es können damit oberflächenmodifizierende Prozesse untauglich werden, die in vitro und auf nicht komplex gekrümmten konvexen oder konkaven Freiformflächen beste Ergebnisse hervorbringen:

Schichten, die als bioaktiv gelten, z. B. aus Hydroxylapatit für die Erzielung einer Osseointegration, müssen auch in dreidimensionalen Porensystemen abscheidbar sein, wenn spongiöser Knochen mit einem geeigneten Träger- und Füllwerkstoff regeneriert werden soll. Das Plasmaspritzverfahren, das genau definierte und reproduzierbare Schichten hoher Haftung auf orthopädischen Implantaten erlaubt, entfällt damit, da der Plasmastrahl Hinterschneidungen nicht erreicht.

Besonders bei Trägerwerkstoffen, die eine komplexe dreidimensionale Struktur für die Beeinflussung von Zellen und Geweben aufweisen, ist die Verfügung über durchdringende oberflächenmodifizierende Verfahren nötig. Oberflächen sind nicht notwendigerweise freiliegende Oberflächen sondern häufig konvexe und konkave Freiformflächen, die sich innerhalb einer grösseren Struktur befinden, die wiederum aus Gründen der differenzierten und kontrollierten Blutgefässneubildung nötig ist. Nicht nur ist denkbar, kleine Trägerstrukturen, die später injizierbar sind, einzeln, später auch automatisiert, herzustellen, sondern

auch an eine Blockfertigung grösserer Trägerstrukturen ist zu denken, die in kleinere Einheiten für die mikrochirurgische Implantationstechnik, auch die minimal invasive Applikation, aufgetrennt werden und durch Dotierungsvorrichtungen mit Zellen beschickt werden. Mehrere Module mit unterschiedlichen Zellen beschickter Einheiten könnten so zu einer bezüglich der Zelltypen heterogenen Struktur aufgebaut werden, in Analogie zu co-kultivierten Zellen der klassischen Zellkulturtechnik.

Literatur

- (1) Wintermantel, E., Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen - Ergebnisse und Ziele. Biomedizinische Technik, Band 40, Ergänzungsband 1, 1995, 13-16.
- (2) Biokompatible Werkstoffe und Bauweisen. Implantate für Medizin und Umwelt. E. Wintermantel und S.-W. Ha.. Springer Verlag, 1996, 423 p.
- (3) Lüscher, P., Wintermantel, E., Annen, M., Mayer, J., Eckert, K.-L., A new injectable implant system for drug delivery. Proc. 14th Pharmaceutical Technology Conf., Barcelona, Spain, 1995
- (4) Lüscher, P., Wintermantel, E., Annen, M., Ein Verfahren zur Injektion fadenförmiger Implantatmaterialien. Biomedizinische Technik, Band 40, Ergänzungsband 1, 1995, 395-396.
- (5) Wintermantel, E., Mayer, J., et al. Tissue Engineering Scaffolds using superstructures. Biomaterials 17 (1995) 83-92.